

C.41. Ostéoporose et VIH

Écrit par Administrator

Lundi, 01 Février 2010 18:40 - Mis à jour Vendredi, 19 Mars 2010 18:15

There are no translations available.

Rôle des trithérapies, de l'apoptose, de la lipodystrophie, des cytokines, du métabolisme oxydatif et d'autres co-facteurs?

Étude d'un cas dans le contexte de publications internationales.

Il existe peu d'études (7 références sur la période 1990-1999) sur l'ostéoporose chez les sujets infectés par le virus de l'Immuno Déficience Humaine (VIH).

Une seule étude a été publiée avant l'introduction massive des trithérapies (Paton NIJ. et al., Calcif Tissue Int, 1997, 61(1):30-32). Sur 45 patients VIH+ étudiés, aucun cas d'ostéoporose n'est signalé. On observe cependant une légère baisse de la densité osseuse au niveau vertébral en comparaison avec les sujets contrôlés ($p=0,04$), mais il n'y a aucune différence significative au niveau du squelette entier et du col du fémur. Et, dans le cadre d'une étude longitudinale (15 mois après, chez 21 patients), on note une petite diminution de la masse osseuse au niveau du squelette entier (-1,6 %, $p=0,02$), mais pas de modification significative au niveau vertébral et du col du fémur. Donc, pour ces sujets, la masse osseuse est peu diminuée, malgré l'existence de plusieurs facteurs liés au VIH pouvant réduire cette masse osseuse, comme l'activation de certaines cytokines, la diminution de l'activité physique, des infections intestinales (même asymptomatiques, mais pouvant conduire à des troubles de l'absorption intestinale), l'hypogonadisme, une action directe du VIH sur les ostéoblastes.

De même, seulement deux études ont été présentées depuis l'ère des trithérapies.

Celle de Luna N et al. (Congrès de Chicago sur les rétrovirus, 1999, Abstract 679) a trouvé sur l'ensemble des 17 patients étudiés (âge moyen 37,5 ans, sexe : hommes, moyenne des CD4 : 450/mm³, moyenne des charges virales : 53 400 copies/ml, recevant tous une trithérapie) une nette diminution de la masse osseuse au niveau du squelette entier (et chez 13 patients, cette diminution est supérieure à 2,5 déviations standards en dessous de la moyenne), avec une diminution moindre au niveau des vertèbres lombaires et du col du fémur. Il n'y a cependant pas d'altération du métabolisme phosphocalcique et des concentrations hormonales.

Les causes de cette déminéralisation pourraient être en rapport avec l'utilisation des trithérapies comportant une antiprotéase, mais le D4T (Zérit®) pourrait aussi être en cause.

Une autre étude (Romeyn M. et al., 3e Conférence Internationale sur la nutrition et l'infection à VIH, Cannes, 1999, abstract 47) a été réalisée dans deux groupes (pas d'antécédent d'immobilisation prolongée, ni d'utilisation de glucocorticoïdes) chez lesquels la masse osseuse a été mesurée au niveau du col du fémur, du radius et des vertèbres lombaires.

Dans le groupe A (n=20, âge moyen : 42 ans, moyenne des CD4 < 100/mm³, 85% ayant une perte de poids supérieure à 10% dans le cadre d'un wasting-syndrome, 30% ayant une testostérone totale <450 mg/dl, 60% ayant utilisé des anabolisants pendant plus de 6 mois, 95% recevant une trithérapie et 85% un inhibiteur de protéase), 40% présentent une ostéoporose (plus de 2,5 déviations standards en dessous de la moyenne) et 45% une ostéopénie (plus d'une déviation standard en dessous de la moyenne).

Dans le groupe B (n=8, âge moyen : 37 ans, moyenne des CD4 >100/mm³, 75% ayant une perte de poids supérieure à 10% dans le cadre d'un wasting-syndrome, 75% ayant une

C.41. Ostéoporose et VIH

Écrit par Administrator

Lundi, 01 Février 2010 18:40 - Mis à jour Vendredi, 19 Mars 2010 18:15

testostérone totale <450 mg/dl, 87% ayant utilisé des anabolisants pendant plus de 6 mois, 100% recevant une trithérapie avec un inhibiteur de protéase), 13% présentent une ostéoporose et 87% une ostéopénie.

La perte osseuse survient relativement précocement par rapport au début de l'infection à VIH (après 6,8 années pour A et après 8 années pour le groupe B).

Il est à noter que, parmi les 3 patients ne recevant pas d'inhibiteur de protéase, deux avaient une ostéoporose et le troisième une ostéopénie importante ; ce qui va, certes, à l'encontre d'un éventuel rôle des inhibiteurs de protéase dans ces processus de déminéralisation pour ces trois patients ; mais cela ne constitue pas une preuve en soi de l'innocuité des inhibiteurs de protéase pour les autres patients et, d'ailleurs, pour ces trois patients, cela n'exclut pas la possibilité du rôle d'un autre anti-rétroviral (par exemple le D4T ?).

Les auteurs soulignent que seulement trois patients du groupe A ne présentaient pas de wasting-syndrome (dont deux ne présentant pas d'anomalie de leur masse osseuse) ; ce qui permet d'avancer que ce syndrome, associé ou non à un niveau élevé de certaines cytokines, serait prédictif de ces déminéralisations. Ils soulignent aussi que, des huit sujets du groupe A, qui souffrent d'une ostéoporose, sept ont des antécédents de testostérone inférieure à 450 mg/dl. Six avaient reçu des anabolisants (testostérone, oxandrolone et/ou hormone de croissance humaine recombinante) au cours des six mois qui ont précédé l'étude. Donc, cela rejoint le fait que, chez les hommes non infectés par le VIH, qui ont une ostéoporose et un hypogonadisme, le traitement par des anabolisants stéroïdiens est peu efficace.

Le cas que nous allons présenter est suivi, notamment, par le Dr Laurent Roudière (Service de Médecine Interne, Hôpital Laennec, Paris, France) qui, outre ce cas, a observé cinq ostéonécroses du col du fémur (dont deux bilatérales) qui sont survenues 72 semaines (32-112) après l'introduction d'un inhibiteur de protéase dans le traitement de trois autres de ses patients (au moment du diagnostic, âge moyen : 36 ans, sexe : hommes, stade Sida pour deux des trois patients, moyenne des CD4 : 250/mm³, charge virale indétectable, des signes de lipodystrophie chez deux des trois patients et les triglycérides, disponibles pour deux des trois patients, étaient nettement augmentés). Parmi les facteurs de risque d'ostéonécrose de la tête fémorale, deux patients avaient reçu des corticoïdes sur de courtes périodes ; par contre, pas de notion de drépanocytose, de traumatisme, de radiothérapie, de lupus ou d'éthylisme (Roudière L. et al. Xe Symposium de Sidénologie, Toulon, 1999).

Une autre publication récente (Timpone J. et al., Congrès de Chicago sur les rétrovirus, 1999, Abstract 680) a fait aussi état de 8 cas d'ostéonécrose du col du fémur (dont deux bilatérales, et une bilatérale associée à des localisations au niveau du scaphoïde et de l'os semi-lunaire de la main), sur la période de juin 1997 à mai 1998, au sein d'une cohorte de 600 patients (incidence : 1,33%). Ces patients recevaient une trithérapie comportant un inhibiteur de protéase, depuis 65,6 semaines (4-113 semaines). Au moment du diagnostic, les caractéristiques des patients étaient les suivantes : âge moyen : 39 ans, sexe : 7/8 hommes, stade Sida pour cinq des huit patients, moyenne des CD4 : 289,7/mm³, des signes de lipodystrophie chez un des huit patients et les triglycérides, disponibles pour cinq des huit patients, étaient nettement augmentés.

C.41. Ostéoporose et VIH

Écrit par Administrator

Lundi, 01 Février 2010 18:40 - Mis à jour Vendredi, 19 Mars 2010 18:15

Précisons que, jusqu'en 1996, seulement 23 cas d'ostéonécrose de la tête fémorale avaient été rapportés dans la littérature chez des personnes infectées par le VIH. **Exposé du cas du patient ostéoporotique**

Patient séropositif au HIV depuis 1983, maintenu asymptomatique pendant douze ans grâce à toute une panoplie de traitements alternatifs/complémentaires utilisés successivement, ou combinés pour certains, sur cette période (vitamines, oligo-éléments, huile d'onagre, N-acétylcystéine, Pao pereira, propolis, curcumin, L carnitine, Echinacea, Una de gato, aromathérapie, herbes chinoises, nourriture yin, acupuncture etc.).

Première infection opportuniste en 1995 : tuberculose pulmonaire milliaire diagnostiquée difficilement, traitée et guérie par une quadrithérapie durant 8 mois.

Démarrage d'une trithérapie antirétrovirale (AZT/Rétrovir® - ddl/Videx® - indinavir/Crixivan®) lorsque les lymphocytes T4 du patient sont à 70/mm³ et la charge virale de l'ordre de 100 000 copies/ml (octobre 1996).

Après trois mois de ce traitement, la charge virale est devenue indétectable, les lymphocytes T4 sont à 370/mm³ et l'on note une prise de poids de 12 kg.

Apparition de douleurs articulaires et musculaires très rapidement après le démarrage de cette trithérapie, et d'un processus inflammatoire (Vitesse de Sédimentation à 1h : 135 mm), accompagnée d'une hypergammaglobulinémie monoclonale.

Modification de la trithérapie (décembre 1996) : indinavir (Crixivan®) - D4T (Zérit®) - 3TC (Epivir®) en raison d'une anémie sévère induite par l'AZT (hémoglobine à 7g/l).

Démarrage, en mars 1997, d'une corticothérapie (50 mg/j durant 9 mois) pour contrôler le processus inflammatoire et les douleurs invalidantes rebelles à plusieurs traitements symptomatiques (notamment lors du passage de la position assise à debout et lors de la marche qui nécessite de recourir à l'utilisation d'une canne).

Disparition rapide des douleurs, mais elles réapparaissent lors du sevrage au-dessous de 15 mg/j de Cortancyl®, et lente diminution de la VS.

Disparition spontanée de la gammopathie monoclonale.

Des radiographies du rachis et des articulations, prescrites pour comprendre les phénomènes articulaires douloureux, montrent, en septembre 1997, une déminéralisation importante confirmée par ostéodensitométrie (-18% et 33%, respectivement au niveau du col du fémur et des vertèbres lombaires), pouvant être imputée soit à la corticothérapie, soit aux molécules composant la trithérapie, soit à une autre cause (cf. infra). Le dosage de la 25-OH vitamine D est normal, ceux de l'ostéocalcine et des phosphatases alcalines, deux témoins de la formation osseuse, sont légèrement augmentés.

C'est la raison pour laquelle la corticothérapie est stoppée, et l'indinavir est remplacé durant 6 mois par ritonavir-saquinavir et un traitement reminéralisant classique (Didronel®, Cacit 1000®) est institué. On observe alors une atténuation des douleurs, mais la déminéralisation se poursuit sur certains sites : -5% pour les vertèbres L1-L4, mais -7% pour le col du fémur (juin 1998).

On a ensuite cherché à impliquer le D4T dans cette déminéralisation puisque le D4T a été

C.41. Ostéoporose et VIH

Écrit par Administrator

Lundi, 01 Février 2010 18:40 - Mis à jour Vendredi, 19 Mars 2010 18:15

utilisé par le patient pratiquement depuis le début de l'institution de sa trithérapie.

On institue alors une trithérapie associant névirapine (Viramune®) - nelfinavir (Viracept®) - 3TC (Epivir®). À l'arrêt du D4T les douleurs articulaires ont complètement cédé. Après 6 mois de cette nouvelle trithérapie et avec un renforcement du traitement reminéralisant classique par la vitamine D3, la masse osseuse continue de fondre sur l'ensemble des sites : -13% au niveau du col du fémur et -2% au niveau des vertèbres L1 - L4 (novembre 1998).

Un dosage de parathormone montre une augmentation très significative (143 ng/l, soit environ deux fois le haut de la fourchette normale) avec un bilan phosphocalcique normal et une échographie des parathyroïdes normale. On note cependant toujours des phosphatases alcalines modérément élevées ; les enzymes hépatiques (SGPT, SGOT et gamma-GT) ont été augmentées de mai 1998 à novembre 1998, et le cholestérol et les triglycérides sont augmentés depuis avril 1997. La CRP (C Réactive Protéine) a été augmentée de façon intermittente (juillet et décembre 1997, et janvier 1998).

Le 3TC est également arrêté, et le patient est laissé en bithérapie Viramune®-Viracept®. Le traitement reminéralisant classique est complété par un traitement alternatif avec le Tricatione®.

Deux mois après l'institution de ce traitement au Tricatione®, mais aussi deux mois après l'arrêt du 3TC, une nouvelle ostéodensitométrie montre une inversion de tendance significative (+3% au niveau du col du fémur et +6% au niveau des vertèbres), de sorte que les risques de fracture spontanée pour ces deux sites sont écartés (mars 1999).

Par contre, au niveau des deux autres sites du fémur (trochanter et triangle de Ward), la chute continue (-3% et -2% respectivement). La parathormone est à 105 ng/l.

Le triangle de Ward, avec 44% de perte osseuse, reste donc dans le domaine du risque fracturaire.

Quatre mois après l'institution du Tricatione®, l'ostéodensitométrie montre une stabilisation au niveau du col du fémur et des vertèbres.

Les améliorations significatives observées au niveau du col du fémur et des vertèbres lombaires devraient permettre de conserver la bithérapie névirapine (Viramune®) - nelfinavir (Viracept®), efficace sur le plan immunologique (lymphocytes T4 variant entre 250 à 400/mm³, charge virale inférieure à 80 copies/ml), en contrebalançant l'effet déminéralisant par le Tricatione® (la VS étant à 10 mm et les gammaglobulines à 13,8%).

Discussion

1: Dans l'état actuel des résultats obtenus par ce patient, il n'est pas possible d'identifier la ou les molécules déminéralisantes (toutes les antiprotéases, le 3TC, le D4T ?). Une synergie de l'effet déminéralisant de différentes molécules combinées n'est pas à exclure.

L'effet reminéralisant du Tricatione® * reste à confirmer sur ce patient, sur de plus longues périodes, et sur l'ensemble des sites mesurés.

C.41. Ostéoporose et VIH

Écrit par Administrator

Lundi, 01 Février 2010 18:40 - Mis à jour Vendredi, 19 Mars 2010 18:15

2: Par ailleurs, on peut se demander si d'autres causes (co-facteurs ou VIH lui-même ?) pourraient expliquer l'apparition d'une déminéralisation ** dans le cadre de l'infection à VIH.

En effet, on a démontré d'un point de vue général (Sugihara A et al., *Oncol Rep.*, 1998, 5(6):1389-94 et Ershler WB. et al., *Dev Comp Immunol.*, 1997, 21:6,487-99) que l'activité des ostéoclastes est majorée par l'hormone parathyroïdienne (PTH), mais aussi par l'interleukine-1 alpha, par IL-1 bêta, par IL-3, par IL-6, par le M-CSF (macrophage colony stimulating factor) et par le Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-alpha). Une autre étude réalisée chez 24 femmes ménopausées depuis plus de dix ans, versus 30 sujets sains, a montré une augmentation significative de la production d'IL-1 bêta ($p < 0,0001$), d'IL-6 ($p < 0,001$), et du TNF-alpha ($p = 0,027$) et pas de différence significative pour l'interféron-gamma, le GM-CSF et le LIF. De plus, pour l'ensemble des femmes étudiées, il existe une corrélation inverse entre la masse osseuse vertébrale et la production d'IL-1 bêta ($p < 0,0005$), d'IL-6 ($p < 0,0001$) et de TNF-alpha ($p < 0,005$), et pas de corrélation pour l'interféron-gamma, le GM-CSF et le LIF (Zheng SX. et al., *Maturitas*, 1997, 26(1):63-71). La stimulation de la résorption osseuse par les ostéoclastes, induite par l'IL-1, est accrue dans les situations de déficit en œstrogènes, avec une augmentation de la production d'IL-1 et inhibition des antagonistes des récepteurs de l'IL-1. Il apparaît que la perte osseuse à la ménopause est variable suivant le type d'allèle composant le gène antagoniste du récepteur de l'IL-1 (Keen RW. et al., *Bone*, 1998, 23(4):367-71).

La sécrétion d'IL-6, stimulée spontanément par l'association d'IL-1 + TNF-alpha, est inhibée in vitro de façon dose-dépendante par l'etidronate (de 10^{-4} à 10^{-8} M) et par l'alendronate (de 10^{-6} à 10^{-11} M), et de façon moindre par le clodronate. Cela permet d'expliquer en partie les mécanismes d'action des biphosphonates utilisés en clinique pour prévenir la résorption osseuse (Giuliani N. et al., *Scand J Rheumatol.*, 1998, 27(1):38-41).

La sécrétion d'IL-6 est augmentée in vitro par l'IL-1 bêta et des niveaux de 17-bêta-ŀstradiol supérieurs ou égaux à ceux qui sont présents dans le sérum de femmes non déficientes en œstrogènes inhibent la sécrétion de l'ARNm de l'IL-6, ainsi que la sécrétion de l'IL-6. Donc, un des mécanismes faisant que les œstrogènes utilisés en thérapeutique préservent la masse osseuse, serait l'inhibition de l'IL-6 (au niveau des ostéoblastes) induite par l'IL-1 bêta (Koka S. et al., *J Interferon Cytokines Res.*, 1998, 18(7):479-83).

Cependant, les femmes ménopausées recevant des œstrogènes, ont une plus grande perte osseuse alvéolaire, une réduction plus importante de la densité osseuse du deuxième métacarpe et des concentrations salivaires en IL-6 plus élevées que les femmes pré-ménopausées (Streckfus CF. et al., *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 1997, 52:6, M343-51).

Les androgènes, comme les œstrogènes, ont des effets anti-ostéoporotiques en raison, notamment, de la suppression de l'ostéoclastogénèse, secondaire à l'inhibition de la production d'IL-6 qu'ils induisent. De plus, l'ovariectomie se traduit, chez la souris, par une augmentation de l'expression du récepteur de l'IL-6 ; et le 17-bêta-ŀstradiol, ainsi que la dihydrotestostérone, diminue, in vitro, la quantité des ARN messagers des sous-unités du récepteur de l'IL-6 (gp80 et gp130), au niveau des lignées cellulaires ostéoblastiques et du stroma de la moelle osseuse (Lin SC. et al., *J Clin Invest.*, 1997, 100:8,1980-90). L'inhibition de la production d'IL-6 par les œstrogènes se ferait plus par l'intervention du facteur nucléaire NF-kappaB que par NF-IL-6 (Kurebayashi S. et al., *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1997, 60(1-2):11-7).

Signalons que l'IL-6 augmente avec l'âge et la ménopause (Ershler WB. et al., 1997).

D'autres cytokines ont été étudiées. Ainsi, chez l'être humain, l'administration de G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) induit une inhibition de la formation osseuse et augmente la résorption osseuse par les ostéoclastes (on savait déjà que, chez les patients atteints de

C.41. Ostéoporose et VIH

Écrit par Administrator

Lundi, 01 Février 2010 18:40 - Mis à jour Vendredi, 19 Mars 2010 18:15

neutropénie congénitale, le G-CSF induit une ostéoporose). Cette augmentation de la résorption osseuse est inhibée, chez la souris, par le pamidronate (un inhibiteur de la résorption osseuse ostéoclastique), sans réduction de la mobilisation de la moelle osseuse vers le sang périphérique des cellules hématopoïétiques progénitrices par le G-CSF. Ce qui suggère que l'activation de la résorption osseuse par le G-CSF n'est pas directement en rapport avec la mobilisation des cellules hématopoïétiques progénitrices, mais constitue un événement parallèle. (Takamatsu Y. et al., *Blood*, 1998, 92(9):3465-73).

Les mécanismes intracellulaires, qui interviennent dans la stimulation de cytokines (au niveau des ostéoblastes et des cellules du stroma) et qui ont une activité ostéoclastique, semblent complexes. Ainsi, la production d'IL-6 et d'IL-11, induite par la parathormone et l'IL-1, se fait respectivement via la voie de la protéine kinase A et via la voie de la protéine kinase C. De plus, la régulation de la production des cytokines par les œstrogènes dans les cellules humaines du stroma de la moelle osseuse est sélective : seule la production d'IL-6, induite par IL-1 qui est médiée par la voie de la protéine kinase C, est inhibée ; mais la production d'IL-6 induite par la parathormone, et la production d'IL-11 induite par la parathormone et par IL-1, ne sont pas inhibées (Kim GS. et al., *J Bone Miner Res.*, 1997, 12(6):896-902).

Parmi les causes hypothétiques de déminéralisation que nous évoquons plus haut, l'une d'entre elles mériterait une attention toute particulière ; il s'agit de l'accélération de l'apoptose.

La programmation de la mort cellulaire (apoptose) est un phénomène physiologique qui est, parfois, accéléré de façon pathologique. Dans le cadre de l'infection à VIH (Ameisen JC. et al., *médecines/sciences*, 1991,7(6):604-605), on sait que ce phénomène concerne les lymphocytes T4 (ce qui permet d'expliquer le nombre élevé de ces cellules détruites, alors que le nombre de lymphocytes T4 infectés par le VIH est beaucoup plus faible). Encore récemment, on a suggéré que l'apoptose des adipocytes (médiée par la limitation du métabolisme de l'acide rétinoïque) aurait un rôle au cours de la lipodystrophie (Carr A. et al., *The Lancet*, 1998, 351:1881-3). Pour plus de précisions à ce sujet, se reporter à la rubrique "Lipodystrophie" des [FAQ](#) de notre serveur Internet.

Concernant l'apoptose, il convient d'insister sur deux points.

Le premier, qui serait plus en faveur de l'intervention de l'apoptose au cours de certains processus de déminéralisation : l'augmentation intracellulaire du calcium libre constitue le signal majeur qui déclenche l'apoptose (Lohmann RD. et al., *Biochemical and Biophysical Communications*, 1993, 190(3):1097-1103). De plus, le calcium pourrait modifier la sécrétion d'IL-6 (qui a un effet ostéoclastique) des cellules mononucléaires du sang. En effet, *ex vivo*, l'ingestion d'1g de calcium le matin à jeun chez des sujets sains se traduit, deux heures après, par une augmentation du calcium ionisé plasmatique et par une diminution de la parathormone ; l'IL-6, prélevée 4 heures après l'ingestion, voit sa sécrétion augmentée de 185% au niveau des cellules mononucléaires, par rapport à celle qui est mesurée juste avant l'ingestion. *In vitro*, l'adjonction de calcium à des concentrations physiologiques sur des cellules mononucléaires, augmente de façon dose-dépendante la sécrétion de l'IL-6 (EC50 estimé à 1,2 mM Ca⁺⁺ ; par contre, on n'observe aucun effet sur la sécrétion d'IL-6 sur des mononucléaires traités uniquement par parathormone ou calcitonine (Bornefalk E. et al., *J Bone Miner Res.*, 1997, 12(2):228-33).

Le deuxième point pourrait être, dans une certaine mesure, en défaveur de cette hypothèse : au niveau des monocytes, l'apoptose est diminuée par l'interféron gamma, IL-1, IL-3, le TNF-alpha, le M-CSF et le GM-CSF ; l'IL-6 n'a pas d'effet et l'IL-4 majore l'apoptose (Mangan

C.41. Ostéoporose et VIH

Écrit par Administrator

Lundi, 01 Février 2010 18:40 - Mis à jour Vendredi, 19 Mars 2010 18:15

DF. et al., J. Periodontol, 1993, 64(5):461-66).

On peut cependant concevoir, notamment en raison de la complexité du système immunitaire, que les effets de ces cytokines et de ces facteurs de croissance hématopoïétiques sur d'autres cellules que les monocytes (à savoir les ostéoblastes) soient différents.

Ainsi, l'IL-6 a un effet anti-apoptose au niveau des ostéoblastes [il en est de même au niveau des cellules T matures (Ayroldi F. et al., Blood, 1998, 92(11):4212-9) et de cellules de myélome (Chahan D. et al., Blood, 1997, 89(1):227-34)] et favorise la différenciation en ostéoblastes (Bellido T. et al., J. Biol Chem, 1998, 273(33):21137-44 et Jilka RL., J Bone Miner Res., 1998, 13(5), 793-802). Ce résultat est à rapprocher de trois autres études. Deux d'entre elles indiquent que l'IL-6 favorise la formation des ostéoblastes (Bellido T et al., Endocrinology, 1997 et Taguchi Y. et al., Proc Assoc Am Physicians, 1998), la troisième indique que le TNF-alpha favorise la résorption osseuse en augmentant l'expression du gène de l'IL-6 et du gène d'adhésion moléculaire intercellulaire (ICAM-1) au niveau des ostéoblastes par l'intermédiaire de l'activation rapide du facteur nucléaire transcriptionnel NF-kappaB ; un anti-oxydant, le N-acétyl-L-cystéine, atténue ces deux effets tout en réduisant l'activation du NF-kappaB par le TNF-alpha (Kurokouchi K. et al., J Bone Miner Res., 1998, 13(8):1290-9).

Il est intéressant de noter, à ce propos, que les glucocorticoïdes (qui constituent la troisième cause d'ostéoporose) inhibent la formation des ostéoblastes et des ostéoclastes chez la souris, et ils favorisent l'apoptose au niveau des ostéoblastes des vertèbres (ainsi qu'au niveau des ostéocytes de la corticale de la métaphyse ; l'accumulation d'ostéocytes en apoptose favoriserait l'ostéonécrose) chez la souris et chez l'être humain ; ce qui permettrait d'expliquer en partie leurs effets délétères sur l'os : la diminution de production des ostéoclastes expliquerait la diminution du turn-over osseux, tandis que la diminution de la production des ostéoblastes et leur apoptose expliquerait la diminution de la formation osseuse (Weinstein RS. et al., J Clin Invest, 1998, 102(2):274-82).

Bien que les glucocorticoïdes soient connus pour accroître la perte osseuse, des études récentes suggèrent que cette hormone stéroïdienne aurait un effet protecteur contre l'érosion osseuse et l'ostéoporose chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les glucocorticoïdes supprimeraient le phénomène d'apoptose au niveau des ostéoblastes, en inhibant l'expression du ligand mFas-Fc (ligand exprimé au niveau membranaire) et celle de sFasL (forme soluble du ligand) des PBMC activés ; les glucocorticoïdes agiraient préférentiellement sur les PBMC, s'opposant donc à leur effet d'apoptose sur les ostéoblastes déclenché par l'interaction entre mFasL des PBMC activés et Fas des ostéoblastes humains (Nakashima T. et al., Endocrinology, 1998, 139(4):2032-40).

S'il apparaît que l'action de l'IL-6 (ainsi que celle du TNF-alpha) soit intéressante au niveau des ostéoblastes du point de vue de l'apoptose, on ne doit pas pour autant négliger son action, mentionnée plus haut, sur les ostéoclastes (de même pour le TNF-alpha). La parathormone induit son activité ostéoclastique par l'intermédiaire de cytokines, dont l'IL-6.

Il apparaît de plus en plus plausible que l'IL-6 puisse augmenter le remodelage osseux en favorisant la résorption osseuse, ainsi que sa formation (Manolagas SC. et al., Ann NY Acad Sci., 1998, 840:194-204 et Taguchi et al., Proc Assoc Am Physicians, 1998, 110(6):559-74 et Bellido T. et al., Endocrinology, 1997, 138(9):3666-76).

On ne doit pas non plus négliger d'autres actions de l'IL-6, tout aussi inquiétantes, au cours du Sida (augmentation de l'IL-6 au cours des lymphomes et du sarcome de Kaposi qui peuvent survenir au cours du Sida). D'ailleurs, il ne faut pas oublier que la sur-expression de l'IL-6 est

C.41. Ostéoporose et VIH

Écrit par Administrator

Lundi, 01 Février 2010 18:40 - Mis à jour Vendredi, 19 Mars 2010 18:15

impliquée dans de nombreuses autres maladies : myélomes multiples (l'hypercalcémie serait médiée par l'IL-6), polyarthrite rhumatoïde, maladie de Castleman, psoriasis, ostéoporose post-ménopausique. L'IL-6 fait partie d'une famille qui comprend l'IL-11, le facteur d'inhibition de la leucémie, l'oncostatine M, la cardiotrophine-1 et le facteur neurotrophique ciliaire. Tous ces facteurs induisent la croissance et la différenciation par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique utilisant la sous-unité gp130 pour interagir avec une région, non encore identifiée, de IL-6 (Simpson R.J. et al., Protein Sci, 1997, 6(5):929-55).

Dans un même ordre d'idées, nous citerons une étude qui indique que la mélanotonine peut induire la cytotoxicité des monocytes (ce qui est en accord avec l'effet bénéfique qu'aurait cette hormone sur le système immunitaire, et, notamment, dans le cadre de l'infection à VIH ; pour plus de précision à ce sujet, se reporter à la rubrique [C.16](#) du serveur Internet). Mais cet effet serait médié par une augmentation de la sécrétion d'IL-1 qu'induirait la mélanotonine (Morrey K.M. et al., J Immunol., 1994, 153(6):2671-80).

Cela nous amène donc à nous demander si, en raison de l'action de l'IL-1 sur les ostéoclastes, la prise de mélanotonine par des personnes séropositives ne pourrait pas favoriser la déminéralisation ! Mais il ne faut cependant pas oublier que l'IL-1 diminue l'apoptose au niveau des monocytes (cf. supra). On pourrait se demander si elle a une action similaire au niveau des ostéoblastes ; ce qui, dans ce cas, s'opposerait à la déminéralisation. De plus, il semblerait que l'IL-1 ait aussi une action stimulante sur les ostéoblastes.

Toujours dans le domaine des cytokines, il est intéressant de noter que l'IL-1 et le TNF-alpha, qui ont donc été impliqués dans la pathogénèse de l'ostéoporose, induisent l'activation de la cyclo-oxygénase et de l'oxyde nitrique synthétase ; ce qui se traduit, in vitro, respectivement par une augmentation de la production de prostaglandine E2 (PGE2, inducteur de la production d'IL-6) et d'oxyde nitrique (NO, inducteur de l'apoptose). De plus, en ajoutant de l'aspirine, cette augmentation de la production de NO est majorée ; elle est inhibée en ajoutant de la PGE2 ; ce qui suggère un rétrocontrôle négatif de la PGE2 (induite par des cytokines) sur la production de NO. Enfin, un inhibiteur de la NO synthétase (aminoguanidine) supprime la production de PGE2 par l'IL-1 alpha et le TNF-alpha, et il s'oppose à l'inhibition de l'activité des phosphatases alcalines induite par IL-1 alpha et le TNF-alpha. La PGE2 diminue l'activité des phosphatases alcalines ; ce qui s'expliquerait par le fait que la PGE2 interviendrait sur l'effet négatif de NO en intervenant sur l'activité des phosphatases alcalines. Donc, la production de NO en réponse à l'IL-1 et au TNF-alpha, participerait à la modulation de l'activité des phosphatases alcalines via l'activation de la cyclo-oxygénase ; ce qui fait que la NO synthétase et la cyclooxygénase joueraient un rôle important dans la régulation de la fonction ostéoblastique, aussi bien en physiologie qu'en pathologie (Kanematsu M. et al., J Bone Miner Res., 1997, 12(11):1789-96).

Des lipides oxydés pourraient intervenir dans la pathogénèse de l'ostéoporose, mais aussi des calcifications de l'athérosclérose. On sait que ces deux faits pathologiques peuvent survenir simultanément chez des patients. Sur des cellules vasculaires calcifiées, le MM-LDL (minimally oxidized low-density lipoprotein), mais pas le LDL natif, inhibe la prolifération, induit une augmentation dose-dépendante de l'activité des phosphatases alcalines et induit la formation de surfaces étendues de calcification. Comme le MM-LDL, des lipides oxydés induisent l'activité des phosphatases alcalines et la différenciation des cellules vasculaires calcifiées. À l'opposé, le MM-LDL et les lipides oxydés inhibent la différenciation de cellules osseuses

C.41. Ostéoporose et VIH

Écrit par Administrator

Lundi, 01 Février 2010 18:40 - Mis à jour Vendredi, 19 Mars 2010 18:15

(pré-ostéoblastes MC3T3-E1), ainsi qu'en témoigne leur effet stimulant sur la prolifération et leur effet inhibiteur sur l'induction des phosphatases alcalines (Parhami F. et al., *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, 17(4):680-7).

Signalons aussi que, chez l'animal et chez l'homme, le volume du tissu graisseux de l'os s'accroît quand le volume de l'os diminue au cours de l'ostéoporose. Ce que l'on sait, c'est que les adipocytes et les ostéoblastes dérivent d'un précurseur cellulaire dérivé de cellules du stroma. Une étude a montré que des lignées de cellules humaines clonées pouvaient, sous l'effet d'une transduction rétrovirale avec un oncogène sensible à la température (SV40 large T antigen), se différencier soit dans une direction ostéogénique, soit dans une direction adipogénique (Houghton A. et al., *Bone*, 1998, 22(1):7-16).

À la lumière de ces deux études, il apparaît licite de rapprocher les déminéralisations qui apparaissent chez les personnes séropositives, des lipodystrophies décrites depuis 1997 et qui surviennent, pour la plupart, chez des personnes recevant une trithérapie qui comporte un inhibiteur de protéase et/ou du D4T. Ce rapprochement a d'ailleurs été évoqué aussi par Roudière L. et al. (1999), ainsi que par Timpone J. et al. (1999).

Nous pensons, pour notre part, qu'il serait nécessaire d'établir le lien qui pourrait exister entre ces deux manifestations pathologiques : l'apoptose pourrait, dans certains cas, être un candidat probable, mais d'autres seraient peut-être à envisager.

Parmi les autres causes hypothétiques de déminéralisation, certains ont avancé que l'ostéopénie associée à l'hémophilie A, pourrait être due, en partie, à un dysfonctionnement du foie. Chez 19 hommes présentant une hémophilie sévère sans infection à VIH (versus 19 témoins sains), on note une diminution significative de la densité osseuse (vertèbres et col fémoral) sans aucune différence du point de vue du calcium, de la PTH, de la 1-25-dihydroxyvitamine-D3 sériques et du dosage urinaire de l'hydroxyproline rapporté à la créatinurie (sur des urines du matin). Par contre, les phosphatases alcalines, les gamma-glutamyl transférases et la testostérone sériques sont significativement élevées ; l'index d'androgène libre étant abaissé (Gallacher SJ. et al., 1994, *Q J Med*, 87 (3) : 181-6).

Ceci est à rapprocher du fait que l'alcool est connu pour être un facteur de risque de l'ostéoporose, l'ingestion chronique d'alcool pouvant réduire la masse osseuse et augmenter l'incidence des fractures. L'alcool pourrait altérer indirectement le métabolisme osseux par l'intermédiaire de ses effets sur les hormones gonadiques et sur la sécrétion des cytokines (facteur reconnu comme critique au cours de l'ostéoporose chez la femme, après la ménopause). Ainsi, une étude montre que l'IL-1 et le TNF-alpha ont une action directe sur la perte osseuse, secondairement à un déficit en œstrogènes (Kimble RB. et al., *Alcohol Clin Exp Res.*, 1997, 21(3):385-91). De plus, ces cytokines sont produites au cours des affections hépatiques induites par l'alcool, avec la possibilité de favoriser la perte osseuse aussi bien chez la femme ménopausée, que chez l'homme.

On peut donc se demander si, chez les patients séropositifs concernés par une ostéoporose, une altération hépatique pourrait être impliquée, altération qui pourrait être secondaire à un constituant de trithérapies. Une autre étude rappelle que l'ingestion même de quantités modérées d'alcool (1 à 2 verres/jour) peut conduire à une réduction de la masse osseuse. L'alcool agirait en diminuant la formation osseuse sans modifier la résorption normale, et cet effet résulte d'une action antiproliférative directe de l'alcool sur les ostéoblastes. En raison, de

C.41. Ostéoporose et VIH

Écrit par Administrator

Lundi, 01 Février 2010 18:40 - Mis à jour Vendredi, 19 Mars 2010 18:15

la croissance rapide du squelette au cours de l'adolescence, cet effet de l'alcool serait particulièrement néfaste (Klein RF., Alcohol Clin Exp Res., 1997, 21(3):392-9).

Une autre hypothèse a été évoquée, mais qui semble peu probable. La déminéralisation survenant chez des personnes séropositives serait déclenchée par un facteur induit par l'action des traitements sur le VIH : en étant efficaces, les traitements déclencheraient ce facteur. Ceci est à rapprocher de la perte osseuse induite, chez le rat, par l'héparine (l'héparine ayant, in vitro, une certaine activité anti-VIH) : l'ostéoporose induite est caractérisée par une augmentation des surfaces ostéoclastiques, et une diminution des surfaces ostéoblastiques et ostéoïdes, et cet effet persiste un mois après l'arrêt du traitement (de même, les phosphatases alcalines sériques, marqueurs de la différenciation ostéoblastique, continuent de décroître) ; ce qui s'expliquerait par le fait que l'héparine s'accumule et reste séquestrée dans l'os plus de 56 jours après l'arrêt du traitement (Shaughnessy SG. et al., Blood, 1999, 93(4):1231-6).

À l'issue de cette revue de la littérature portant sur certains mécanismes impliqués dans les déminéralisations en général, il apparaît que de nombreux mécanismes, fort complexes, pourraient être impliqués dans la survenue des déminéralisations chez les sujets infectés par le VIH.

Il convient donc de les envisager d'un point de vue étiologique, au même titre que certains constituants des trithérapies.

Il est nécessaire, en regard de certains des résultats que nous venons de résumer (notamment en ce qui concerne les cytokines, l'apoptose, le métabolisme oxydatif, les systèmes hormonaux), d'établir, dans ce sens, des études dans le domaine du VIH, afin d'essayer de déterminer au plus vite les stratégies thérapeutiques les plus adaptées.

Ainsi, l'augmentation de l'IL-6 pourrait être le principal mécanisme pathogénique de l'ostéoporose, que ce soit chez le sujet infecté par le VIH ou chez d'autres personnes atteintes d'ostéoporose dans d'autres circonstances, et en particulier chez la femme ménopausée (chez qui, donc, la carence œstrogénique ne serait en fait qu'une conséquence). Signalons qu'une étude récente a démontré que la résorption osseuse au cours de l'ostéodystrophie rénale est médiée aussi par l'IL-6 (Montalban C. et al., Horm Metab Res, 1999, 31(1):14-17).

De ce fait, certaines voies thérapeutiques (voire préventives) pourraient être envisagées. Une piste serait celle des anticorps monoclonaux. Mais il serait préférable d'envisager au préalable des molécules déjà connues pour avoir une action anti-IL-6. C'est le cas de la vesnarinone qui est utilisée au Japon (Arkin-Z®) comme anti-hypertenseur, et dans le traitement de l'insuffisance cardiaque [c'est un inhibiteur inotropique de la phosphodiesterase : Circulation, 1994, 89(3) et Eur J Pharmacol, 1993, 240(1)], et qui, de plus, est aussi un inhibiteur du TNF alpha (Maruyama I. et al., BBRC, 1993, 195:1264). C'est le cas aussi de Pao pereira : suppression de la sécrétion spontanée d'IL-6, in vitro, sur des monocytes de sujets infectés par le VIH (Damais C. et al., Inserm U-313, Hôpital Pitié Sapêtrière, 1993) et, in vivo, dans une étude rétrospective chez 18 sujets atteints de sarcome de Kaposi ou de lymphomes non hodgkiniens, le taux de survie a été en moyenne, sur deux ans et demi, de 31,8%, et de 27,8% à 51 mois ; ces chiffres sont à comparer à des moyennes de survie au stade Sida de 10 et de 21,5 mois (respectivement avec et sans traitement) qui étaient les valeurs admises dans la littérature en 1993 [Avicenne J. et al., STVB, 1994, 16(Suppl.):1-3]. Ce sont d'ailleurs des substances pour lesquelles des protocoles d'études avaient été proposés dans le traitement du

C.41. Ostéoporose et VIH

Écrit par Administrator

Lundi, 01 Février 2010 18:40 - Mis à jour Vendredi, 19 Mars 2010 18:15

Sarcome de Kaposi (Maurisson G., in Réunion d'information ANRS (Ministère de la Santé) - Associations de lutte contre le Sida, 18/04/1996) puisque l'IL-6 est un des mécanismes qui déclenche l'apparition des lésions de Kaposi. L'inhibition in vitro par la vesnarinone (10-5 à 10-6 M) de la prolifération des cellules du sarcome de Kaposi a d'ailleurs été démontrée (Petit R. et al., Int. Conf. on AIDS, Abstract PBO104, Yokohama, 1994).

Concernant la vesnarinone, son principe actif est la pipérazine, un dérivé synthétique 2 (1H)-quinolinone [USAN 1996 :

1-(3,4-dimethoxybenzoyl)-4-(1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-6-quinolinyl) ou CHEMLINE : 3,4-Dihydro-6-(4(3,4-dimethoxybenzoyl)-1-piperazinyl)-2(1H)-quinolinone]. Il s'agit d'un inhibiteur du transport des nucléosides et des nucléobases au niveau des cellules de mammifères. À des concentrations utilisées en clinique, il inhibe aussi la réplication du VIH-1, in vitro, sur des lymphocytes de sang périphérique (PBL) et sur des macrophages chroniquement infectés. Il n'a aucun effet sur la reverse transcriptase ou sur les protéases rétrovirales, ni sur la formation de syncytium. Il inhibe donc la production de TNF-alpha et de l'IL-6 sur des monocytes de sang périphérique stimulés par des LPS [Biochem Biophys Res Com, 1993, 195(3), Life Sci, 1995, 57(6)]. Des interactions avec les analogues nucléosidiques antirétroviraux seraient possibles. Du point de vue des effets secondaires, des neutropénies sont possibles (Bertolet BD. et al., Am. J. Cardiol., 1994, 74(9):968-70). Il est contre-indiqué chez la femme enceinte (FDA 234A). Des posologies de 60 et de 90 mg/j ont été proposées dans le cadre de l'infection à VIH (Maruyama I. et al., Int Conf on AIDS, Abstract PBO241, Yokohama, 1994, Mitsuyasu RT. et al., Int Conf on AIDS, Abstract 005B, Yokohama, 1994 et Gatell JM. et al., ICAAC, 1996).

D'autres substances, envisagées d'ailleurs aussi dans le traitement du sarcome de Kaposi, pourraient avoir un intérêt. Certains rétinoïdes, comme l'acide all-trans rétinoïque, pourraient diminuer le niveau de l'IL-6 (Yarchoan R., NCI, 1996). L'IL-4 qui inhibe in vitro la prolifération cellulaire du Kaposi et qui réduit in vivo la charge virale du VIH, pourrait diminuer la production d'IL-6 (Miles S., ACTG's IL-4 study, 1996). Cela n'a pas été confirmé in vivo. Ce qui pourrait s'expliquer par le fait que les patients étudiés n'avaient peut-être pas initialement des valeurs encore suffisamment élevées en IL-6 ; en effet, plus que de diminuer la valeur de l'IL-6, le principal but recherché serait de normaliser cette valeur. Ajoutons que l'IL-4 peut occasionner des effets secondaires sévères à la dose de 1,5 mg/kg (neutropénie, céphalées et fièvre) contrairement à la dose de 0,5 mg/kg.

À ce propos, il convient de rappeler qu'il a été démontré que les taux d'œstradiol et de testostérone (des inhibiteurs de la production d'IL-6) étaient significativement abaissés chez les personnes séropositives ayant un sarcome de Kaposi (Klauke S. et al., AIDS, 1995, 9, (11):1295-96) : ce qui s'ajoute au fait que le sarcome de Kaposi est rare chez la femme (dans ces cas, le déficit en œstrogène est fréquent), et que des cas de régression lors de la grossesse se sont produits (rôle protecteur des hormones féminines ?).

Ceci, ajouté aux hypothèses thérapeutiques que nous venons d'exposer à partir de l'IL-6, nous amène à nous demander s'il existerait, chez certains sujets séropositifs, une relation étroite entre ostéoporose et sarcome de Kaposi.

Signalons l'action inhibitrice sur la production d'IL-6 (Jones TH. et al., Eur J Endocrinol, 1997, 137(4):429-32).

Concernant les inhibiteurs de l'IL-6, il conviendrait, avant de les utiliser en thérapeutique, de

C.41. Ostéoporose et VIH

Écrit par Administrator

Lundi, 01 Février 2010 18:40 - Mis à jour Vendredi, 19 Mars 2010 18:15

tenir compte de leur effet vis-à-vis de l'apoptose, qui n'est pas univoque : l'induction par la vesnarinone au niveau de certaines cellules tumorales (Kubo K. et al., *Int J Oncol*, 1999, 14(1):41-6) et au niveau de cellules de myélome par l'acide trans rétinoïque et par la dexaméthasone (Smith MR. et al., *Br J Haematol*, 1998, 102(4):1090-7) ; l'IL-4 majore l'apoptose au niveau des monocytes (mangan DF. et al., *J. Periodontol*, 1993, 64(5):461-66) et s'oppose à celle induite par la Protéine Kinase A au niveau des lymphocytes B (Venkataraman C. et al., *Mol. Immunol.*, 1998, 35(14-15):997-1014) et à celle induite par l'oxyde nitrique au niveau des macrophages (Chan ED., *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 253(3):790-6).

3: A la lumière de l'exposé de ce cas, il nous semble prudent de recommander aux praticiens de prescrire systématiquement pour les séropositifs sous trithérapie, voire même pour tous les séropositifs, des contrôles de masse osseuse : radiographie, voire scanner et surtout ostéodensitométrie (examen non remboursé par la Sécurité Sociale, *** à l'exception de certains centres : par exemple, l'Hôpital Cochin, l'Hôpital Lariboisière, l'Hôpital Pitié-Salpêtrière, l'Hôpital Saint-Louis, l'Hôpital St Antoine, mais avec des délais pouvant atteindre 6 mois pour avoir un rendez-vous, la Polyclinique de la Roseraie, 55, rue Henri Barbusse, 93000 Aubervilliers, Tel. : 01 48 39 45 00 ou 01 48 39 40 00 où l'examen est réalisé, dans le cadre d'une consultation centrée sur l'ostéoporose, sans dépassement d'honoraires pour les personnes qui sont exonérées du ticket modérateur et coûte 45 FF pour les autres), des bilans phosphocalciques avec dosage de la parathormone (examen remboursé) et si possible de l'ostéocalcine, des bilans hépatiques (SGPT, SGOT, gamma-GT et phosphatases alcalines), le ionogramme (pour le potassium) et des dosages des triglycérides et du cholestérol (si possible LDL et HDL), acide urique, glycémie à jeun (voire insuline plasmatique et peptide C) ; il serait aussi utile de doser l'interleukine-6 (plasmatique et/ou salivaire), la C Réactive Protéine (CRP), **** ainsi qu'éventuellement la testostérone plasmatique.

En effet, l'exemple de ce patient qui présente une ostéoporose sévère, avec un risque situé au-delà du seuil fracturaire, et qui n'a, pour le moment, aucune manifestation clinique, montre l'importance de cette exploration chez les patients sous trithérapie. De plus, la nécessité de maintenir une trithérapie (avec ou sans antiprotéase) qui pourrait induire une déminéralisation, et l'impossibilité, dans certains cas (proportion actuellement indéterminée), de contrôler la déminéralisation par des traitements anti-ostéoporotiques conventionnels, conduit à proposer un traitement reminéralisant alternatif, qui semble prometteur, même si non remboursé par la Sécurité sociale (480 FF pour le premier mois, 320 FF les deux mois suivants, à commander à la Société des Produits Naturels, BP 543, 56105 Lorient Cedex, France, tel. : 33 (0)2 97 88 15 88, fax : 33 (0)2 97 88 01 55).

A. Caprani; Association POSITIFS, 75018 Paris, France; CNRS ESA 7057, Université Paris 7, 75005 Paris, France

G. Maurisson; Association POSITIFS, 75018 Paris, France; Centre Médical Europe, 75009, Paris, France

A. Richert; Association POSITIFS, 75018 Paris, France

J. Avicenne; Association POSITIFS, 75018 Paris, France

C.41. Ostéoporose et VIH

Écrit par Administrator

Lundi, 01 Février 2010 18:40 - Mis à jour Vendredi, 19 Mars 2010 18:15

- * Le Tricatione® est un composé à base de silice organique (silice complexée par des bioflavonoïdes, des sucres, des acides, des phénols extraits de la prêle). Le fait d'être complexée rend la silice plus soluble et mieux assimilable par les organismes vivants (rappelons que l'être humain n'a pas la possibilité d'assimiler directement les minéraux).

Les tiges (stériles) de la prêle contiennent 80% de silice (seule la prêle commune, *Equisetum arvense*, est capable d'absorber de grandes quantités de silice). C'est le végétal en contenant le plus.

L'extrait du Tricatione® est obtenu par extraction soluble, après avoir éliminé les parties insolubles (notamment les substances abrasives et nocives). Il est donc entièrement soluble et assimilable par l'organisme, et bio-disponible à presque 100%. L'extraction en milieu aqueux permet de conserver les liaisons naturelles de la silice aux flavonoïdes (liaisons chimiques entre une molécule d'acide silicilique et avec plusieurs atomes d'une même molécule organique). Seule la silice sous forme organique permet le transfert du calcium vers l'os ; la forme minérale, elle, transporte le calcium de l'os vers les autres tissus.

En plus de composants organiques (flavonoïdes ***** très abondants, saponites, glucosides), la prêle contient des éléments minéraux, la plupart sous formes d'oxydes (carbone, hydrogène, oxygènes, azote, phosphore, soufre, chlore, silice, sodium, potassium, calcium, magnésium, aluminium, fer et manganèse). La présence de potassium est importante à souligner car les processus de régénération de l'os se font plus rapidement quand la silice est associée à cet ion.

Le corps humain contient 7 grammes de silice ; sa concentration dans le sang est de 5 mg/l et son élimination urinaire est de 12 mg/24h. Les besoins quotidiens en silice sont élevés (20 à 30 mg). Les organes les plus riches en silice sont : les glandes surrénales, le thymus, le pancréas et la rate. Les tissus phosphorés (cerveau, cervelet, bulbe, moelle) fixent facilement la silice. Chez l'homme, le silicium est essentiel pour la formation de l'embryon et sa croissance ; il existe en grande quantité chez le jeune enfant et l'on note une décroissance rapide avec l'âge. L'absorption intestinale du silicium provenant de sources alimentaires est très limitée. De plus, le fait d'utiliser de la farine blanche et d'éplucher les fruits et les légumes limite encore cet apport alimentaire.

Il a été démontré que les pertes en silice au cours des déminéralisations sont proportionnellement plus importantes que celles qui touchent les autres minéraux.

Notons que la prêle, pourtant connue depuis l'antiquité pour ses applications en rhumatologie, n'a pas encore attiré l'attention des scientifiques orthodoxes pour en valider l'intérêt avec une méthodologie rigoureuse.

À côté de son action sur la minéralisation, la silice aurait une influence favorable sur le processus du vieillissement, et l'on pense que son rôle serait dû à sa combinaison avec les mucopolysaccharides. La silice diminue les phénomènes de peroxydation qui produisent des composés toxiques pour les cellules. Elle stimulerait les défenses immunitaires (notamment activation des macrophages par la silice organique, alors que la silice cristallisée se lie à des radicaux hydroxydes toxiques pour le macrophage). La silice améliorerait certains diabètes.

Les posologies recommandées sont les suivantes ; pour l'ostéoporose : 2 cp/j pendant 15

C.41. Ostéoporose et VIH

Écrit par Administrator

Lundi, 01 Février 2010 18:40 - Mis à jour Vendredi, 19 Mars 2010 18:15

jours, puis 4 cp/j pendant 15 jours, 6 cp/j le 2e mois, 4 cp/j le 3e mois, puis 2 cp/j en entretien ; pour les fractures-décalcifications-déminéralisations-tassements vertébraux : 6 cp/j le 1er mois, 2 à 4 cp/j pour le 2e mois, puis 2 cp/j en entretien-consolidation.

Les comprimés doivent être enlevés de leur blister juste avant leur consommation, car le Tricatione® s'oxyde assez vite au contact de l'air et noirci.

Signalons que le risque de silicose n'existe qu'en présence de silicium sous forme cristalline.

Rappelons, à ce propos, que l'intoxication par la silice se traduit par des symptômes qui existent aussi au cours du Sida : fièvre, amaigrissement, sueurs nocturnes, éruptions cutanées, hypertrophie ganglionnaire, diarrhées, augmentation des globulines sériques, diverses complications infectieuses pouvant intéresser la peau, les muqueuses digestives, respiratoires, génitales, avec intervention de virus herpès, de papillomavirus (verruës) et de mycobactéries. Certains, en raison de ces similitudes, avaient proposé d'utiliser la silice en hautes dilutions (homéopathie) chez les personnes séropositives asymptomatiques ou à un stade pré-Sida (Bouan M., Le Temps du Sida, éditions Allia, 1990, 137-144).

Il nous a paru intéressant de rappeler ce fait, mais il convient de souligner que, dans ce cas, il ne s'agit pas de silice sous forme organique. Quant à son intérêt : aucune publication ne semble avoir fait état de résultats concernant l'utilisation de cette forme de silice chez des personnes séropositives.

- ** Il faut rappeler que, d'un point de vue général, la déminéralisation est, le plus souvent (c'est le cas notamment des déminéralisations observées fréquemment chez les femmes après la ménopause) secondaire à une augmentation de la résorption osseuse (induite par les ostéoclastes) associée à une diminution de la formation osseuse (la formation osseuse dépendant des ostéoblastes) ; ou, moins fréquemment, à une augmentation isolée de la résorption osseuse ; ou, plus rarement, à une diminution isolée de la formation osseuse.

La résorption osseuse (qui se traduit par une augmentation de la parathormone) et la formation osseuse (qui se traduit par une augmentation de l'ostéocalcine) sont donc deux phénomènes propres au fonctionnement physiologique de l'os et dont le déséquilibre occasionne des déminéralisations.

Mais il faut savoir que la réalité des phénomènes intervenant dans le remodelage osseux, qu'il soit physiologique ou pathologique, est certainement plus complexe.

À ce propos, nous citerons une étude récente dont les résultats sont assez inattendus et surprenants à plus d'un titre. In vitro, l'application d'un champ magnétique pulsé sur des ostéoblastes et des ostéoclastes, mis en co-culture pendant 18h, multiplie par deux la résorption osseuse. La même expérience réalisée uniquement sur les ostéoclastes ne modifie pas la résorption ; ce qui suggère que la présence des ostéoblastes est nécessaire pour induire la résorption par un champ magnétique pulsé ! Effectivement, le champ magnétique stimule la résorption osseuse, par une action directe sur les ostéoblastes, en abolissant l'effet inhibiteur

C.41. Ostéoporose et VIH

Écrit par Administrator

Lundi, 01 Février 2010 18:40 - Mis à jour Vendredi, 19 Mars 2010 18:15

de la calcitonine sur la résorption osseuse, et en restaurant la réponse des ostéoclastes aux cations divalents (élévation du calcium cytoplasmique Ca^{++} induite par Ni^{++}) ; le champ magnétique s'opposant à l'interaction entre la calcitonine et le récepteur du Ca^{++} (Shankar VS. et al., J Cell Physiol, 1998, 176(3):537-44).

- *** Le remboursement de l'ostéodensitométrie (mesure de la masse osseuse par absorptiométrie bi-photonique) avait été envisagé en France, il y a déjà près d'une quinzaine d'année, mais sans succès ! Ce qui est d'autant plus paradoxal que l'on sait que de nombreuses femmes sont exposées, au cours de la ménopause, à un risque d'ostéoporose asymptomatique et que, depuis plusieurs années, il a été clairement démontré que la mesure de la masse osseuse était un examen fondamental dans ce domaine (aussi bien pour le diagnostic que pour surveiller l'effet des traitements).

S'il s'avère que les séropositifs sont aussi des sujets à risque d'ostéoporose asymptomatique, on peut espérer que les associations de lutte contre le Sida les plus combatives arriveront à obtenir enfin ce remboursement, et pour tous !

- **** Il existe une bonne corrélation entre les taux de CRP et ceux de l'IL-6 (se reporter à la revue de la littérature sur l'IL-6 : Berthier S. et al., Lyon Pharmaceutic, 1996, 47:177-88, et plus particulièrement à Kopf M. et al., Nature, 1994, 376:339-42, et à Fattori E. et al., J. Exp. Med, 1994, 180:1243-50).

- ***** On peut se demander si certains flavonoïdes contenus dans la prêle ne pourraient pas avoir aussi un effet direct sur les déminéralisations qui surviennent chez les personnes infectées par le virus VIH.

En effet, à l'occasion de recherches bibliographiques réalisées pour la préparation de deux autres articles (l'un sur l'apoptose et l'autre sur les similitudes existant entre la zidovudine/AZT et le diéthylstilbestrol/DES), nous avons localisé un article (Marvin MA. et al., Free Radical Biology & Medicine, 1997, 23(4):571-578) indiquant que certains flavonoïdes et terpénoïdes

C.41. Ostéoporose et VIH

Écrit par Administrator

Lundi, 01 Février 2010 18:40 - Mis à jour Vendredi, 19 Mars 2010 18:15

contenus dans le Ginkgo biloba ont un effet similaire à celui de la Super Oxyde Dismutase (SOD), qui est une enzyme qui inhibe la peroxydation des lipides et s'oppose à la consommation du glutathion. Les auteurs de cet article ont mis en évidence une inhibition de l'effet clastogène du VIH par la SOD, ainsi que de la prolifération du VIH induite par cet effet clastogène. Cet effet (non spécifique du VIH) réalise, dans des conditions de stress oxydatif, des altérations chromosomiques : il se traduit par des cassures de brins d'ADN des cellules, secondairement à une action directe, ou par l'intermédiaire de l'inactivation de groupements SH au niveau de l'ADN polymérase, ou par l'intermédiaire de l'activation de nucléases en réponse à une augmentation transitoire du calcium intracellulaire.

Dans l'hypothèse où des nucléases interviendraient, il s'agirait donc d'un mécanisme ayant des similitudes avec l'apoptose (fragmentation de l'ADN par des endonucléases, déclenchée par une augmentation du calcium intracellulaire).

Ceci constitue aussi un argument supplémentaire quant à l'importance de l'apoptose dans la survenue de la déminéralisation chez les personnes infectées par le VIH.

Il conviendrait donc d'identifier les autres substances ayant un effet SOD-like, comme c'est le cas pour le Ginkgo biloba, et ce d'autant plus qu'il est actuellement difficile de se procurer de la SOD d'origine naturelle.

Notons aussi que les ginkgolides sont des inhibiteurs du Platelet-Activating Factor / PAF (comme l'aprazolam) qui peuvent inhiber de cette manière la production de l'IL-6 (Gaumont F. et al., J. Cardiovasc Pharmacol, 1997, 30(2):169-75).

Signalons que les acides gras omega3 (contenus dans les huiles de saumon, de sardine, de maquereau, de truite, de flétan et de plusieurs autres poissons des mers froides) réduisent la production d'IL-6 à l'opposé de l'acide linoléique (contenu dans certaines huiles végétales comme celle de soja), ainsi que celle du TNF et des triglycérides (Grimble RF. et al., Z Ernährungswiss, 1998, 37(1):57-65, Tashiro et al., Nutrition, 1998, 14(6):551-3). De même, les acides gras mono-insaturés (acide oléique contenu dans certaines huiles végétales : huile d'olive vierge, huile de noisette, etc.), ainsi que les acides gras omega3, inhibent, à l'opposé de certaines huiles végétales poly-insaturées, la production de l'IL-1 et du TNF (Grimble RF. et al., Nutrition, 1998, 14(7-8):634-40). L'action des acides gras omega3 sur l'IL-6 est effective, en particulier au niveau de cellules endothéliales (Khalfoun et al., Adv Exp Med Biol, 1997, 400(B):589-97).

Notes après rédaction:

La 1ère version de ce texte a été établie à la demande de deux membres de l'association Act-Up Paris.

C.41. Ostéoporose et VIH

Écrit par Administrator

Lundi, 01 Février 2010 18:40 - Mis à jour Vendredi, 19 Mars 2010 18:15

Le docteur Gilbert Maurisson a souhaité, à l'issue de la rédaction de cet article, le dédier à la mémoire du Professeur Jean-Luc Sebert (rhumatologue au CHU d'Amiens et, notamment, co-auteur, avec A. Fournier, M. Garabedian et P.-J. Meunier, de "Vitamine D et maladies des os et du métabolisme minéral", Masson, 1984).

C'est à l'occasion de la préparation de la 1ère réunion des Entretiens du Centre Europe (10/02/1987) que le docteur Gilbert Maurisson fut mis en contact, par l'intermédiaire de son frère (Patrick Maurisson, Professeur d'Économie à l'Université d'Amiens), avec le Professeur Jean-Luc Sebert.

Le Professeur Jean-Luc Sebert fut un des pionniers de l'approche moderne du métabolisme phosphocalcique. De nombreuses personnes, qui l'ont côtoyé à l'hôpital, ont pu apprécier sa gentillesse, son extrême disponibilité auprès des malades et des autres médecins, ainsi que son acharnement ultime dans ses travaux de recherche.

Le docteur Gilbert Maurisson a souhaité dédier aussi cet article à Madame Anne Sebert, ainsi qu'à ses enfants.